Experimentelle Untersuchungen
über
das Wesen des immunisatorischen Serumantitrypsins

Johannes Reinicke

Aus der kgl. medizinischen Universitätsklinik zu Marburg
(Direktor: Geh. Rat Prof. Dr. Matthes)

Experimentelle Untersuchungen
über
das Wesen des immunisatorischen Serumantitrypsins

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
in der
Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe
der
Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Marburg
vorgelegt von

ACAD.
LUGD. BAT.
BIBL.

Johannes Reinicke
aus Leipzig

Marburg i. H. 1914
Verlag von Emmanuel Reinicke, Leipzig

Angenommen von der medizinischen Fakultät der Universität Marburg
am 7. VII. 1914.

Referent: Herr Geheimrat Prof. Dr. Matthes.

Meiner lieben Braut

und

treuen Kollegin

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41556025_0068

Das Problem, wie die Tätigkeit der Fermente im lebenden Organismus reguliert wird, ist im Laufe der Zeit entsprechend dem wechselnden Stand der Kenntnisse recht verschieden formuliert und beantwortet worden.

Solange sich die Kenntnisse auf das Vorkommen fermentativer Prozesse im Magen-Darmkanal beschränkten, fragte man sich, wie es kommt, daß wohl die eingeführte Nahrung von den Verdauungsenzymen angegriffen wird, nicht aber die Wände des Verdauungskanals selber. Es war Hunter, der zuerst hierauf eine Antwort zu geben versuchte. Er sah den Grund für die Immunität des lebenden Gewebes in einer besonderen Lebenskraft. Seine Erklärung ist insofern nicht unbegründet, als man nach dem Tode in der Tat besonders bei gefülltem Magen eine auffallend rasche Selbstverdauung der Magenwände eintreten sehen kann. Diese Ansicht wurde jedoch von Claude Bernard (1) widerlegt. Er führte das Bein eines lebenden Frosches in eine Magenfistel ein und sah es verdaut werden. Hier versagte also die Lebenskraft. Bernard gab andere Momente als ausschlaggebend für die Resistenz an. Die Magenwand ist mit einer dicken Lage von Schleim ausgekleidet, der unverdaulich ist und das Pepsin nicht zur Magenwand zurück diffundieren läßt. Das Magenepithel ist in ununterbrochener schneller Mauserung begriffen, so daß zur Andauung keine Zeit ist. Diese Anschauung von Claude Bernard hat lange Zeit gegolten. Indessen mußte sich das ganze Problem mit der Entwick-

lung der Kenntnisse verschieben. Man konnte feststellen, daß nicht nur im Magendarmkanal Fermente vorhanden sind, sondern, daß jede Zelle solche besitzt und damit ihren Stoffwechsel bestreitet. Nach der heutigen Anschauung ist also kein Zelleben ohne Fermente möglich. Man formulierte die Frage daher so: Wie wird die Fermenttätigkeit im gesamten Organismus reguliert, wie schützt sich der Körper, wenn durch Zerfall von Zellen Fermente frei werden und ins Blut gelangen, vor der Andauung seiner Gewebe? Man dachte zunächst natürlich hier an die Tätigkeit proteolytischer Fermente. Eine Antwort auf diese Frage schien gefunden, als man im genuinen Serum antifermentative Kräfte mannigfacher Art, besonders antipeptische und antitryptische, nachwies, und als es auch gelang, aus Preßsäften von Organen, besonders aus den Wandungen des Magendarmkanals solche Substanzen zu gewinnen. Jetzt schienen die Stoffe gefunden zu sein, welche der Körper gegen die Fermente ins Feld führt. Man verglich sie mit den Antitoxinen, die ihre Toxine neutralisieren, d. h. man betrachtete diese Stoffe als Reaktionsprodukte auf resorbierte Fermente. Es würde hier zu weit führen, wollten wir diskutieren, in wie weit diese moderne Antifermentlehre berechtigt ist. Die nachfolgenden Untersuchungen sollen sich nur mit einem besonderen Teil des ganzen Problems befassen, nämlich mit der Frage, ob es immunisatorische Antifermente gibt, und zwar speziell antitryptische. Man hat bekanntlich behauptet, daß man zu Antifermenten auf immunisatorischem Wege kommen könnte. Träfe diese Behauptung zu, könnte man also den schon unter physiologischen Bedingungen vor sich gehenden Prozeß der Antifermentbildung im Tierexperiment nachahmen, so wäre allerdings wohl die Theorie der Antikörpernatur der Antifermente endgültig bewiesen. Nachstehende Literaturüber-

sicht möge zeigen, inwiefern dieser Beweis für das immunisatorische Antitrypsin gelungen ist.

v. Dungern (2) berichtet über einige Beobachtungen, daß Bakterien, speziell Staphylokokken, im Blut Antifermentbildung hervorrufen. Dies Antiferment ist auf beliebige andere Bakterienproteasen nicht eingestellt. Daher nimmt er eine spezifische Bakterienantifermentbildung an.

Achalme (3) immunisierte als erster Meerschweinchen, indem er ihnen intraperitoneal und subkutan Schweinepankreatin injizierte. Er konnte in dem Serum immunisierter Meerschweinchen den antitryptischen Titer gegen Schweinetrypsin bis maximal auf das 4fache steigen sehen. Die Tiere waren gegen die Hautnekrosen geschützt, die sich bei unvorbehandelten Tieren nach subkutaner Injektion der Pankreatinlösung einstellten. Außerdem sah er normale Meerschweinchen sowohl gegen die lokalen Nekrosen als auch gegen die Allgemeinvergiftung resistent, wenn er ihnen mit dem Trypsin zusammen Serum vorbehandelter Meerschweinchen einverleibte.

Hahn (4) immunisierte Ziegen und Kaninchen durch subkutane und intraperitoneale Injektion von Dauerhefe. Die Resultate waren im Ganzen negativ. Nur bisweilen konnte er eine unbedeutende Steigerung der antitryptischen Kraft gegen die Endotryptase feststellen.

v. Eisler (6) fand bei der Immunisierung von Tieren gegen Lab, Pepsin und Trypsin insofern eine spezifische Antifermentwirkung im Blut der behandelten Tiere, als mit Schweinelab vorbehandelte Tiere nur eine Steigerung der antifermentativen Kraft gegen Schweinelab aufwiesen. Ebenso entwickelte sich nach Immunisierung mit Trypsin und Pepsin nur gegen die zur Injektion verwandten Fermente eine erhöhte Hemmungskraft. Doch war diese spezifische Hemmung nicht allzu stark, beim Lab etwa 9mal

so groß wie im Normalserum, beim Pepsin und Trypsin erheblich schwächer.

Landsteiner (5) versuchte vergeblich, beim Kaninchen Antitrypsin zu erhalten.

Bergell und Schütz (7) immunisierten Kaninchen bis zu 5—6 Monate lang mit Pankreatinum purissimum Rhenaniae, ohne daß sie dabei eine Antitrypsinbildung feststellen konnten. Ebenso fielen Versuche an Ziegen, die 7—8 Wochen lang Pankreatin erhielten, negativ aus.

Jochmann und Kantorowicz (8) behandelten Kaninchen mit Pankreatin und Leukozytenferment subkutan. Sie konnten dabei eine erhebliche Steigerung der Hemmungswirkung des Serums erzielen, etwa bis auf das 30—60 fache. Diese Steigerung war gegen beide Fermente gerichtet.

v. Bergmann und Bamberg (9) immunisierten zwei Hunde 2½ Monate lang subkutan mit steigenden Mengen von Trypsin Grübler und sahen dabei eine Steigerung des Serumantitrypsins um das Doppelte. Bei drei Hunden implantierten sie das Pankreas anderer Hunde steril in die Bauchhöhle und fanden kurz vor dem innerhalb 24 Stunden erfolgenden Exitus den antitryptischen Titer auf das Dreifache erhöht. Diese Vermehrung der antitryptischen Kraft des Serums war also fast ebenso groß, als nach wochenlangen Immunisierungsversuchen. Außerdem injizierten sie Hunden 20 ccm 4% Trypsinlösung Grübler und sahen nach 24 Stunden bereits eine ähnliche Titersteigerung. Sie ziehen den Schluß, daß die Steigerung des antitryptischen Titers, die nach intraperitonealer oder subkutaner Einverleibung von Trypsin auftritt, nicht im Verhältnis zu der Länge der Immunisierungsdauer anwächst.

v. Bergmann und Guleke (11) konnten Hunde durch Vorbehandlung mit subkutanen Injektionen von Grübler-

schem Trypsin gegen die sonst regelmäßig tötende Wirkung der Implantation des Pankreas eines etwa gleichgroßen Hundes schützen. Es gelang ihnen ferner der Nachweis, daß durch dieselbe Vorbehandlung Hunde gegen experimentelle Pankreasnekrose, die durch Injektion von Öl in den ductus pancreaticus erzielt wurde, gesichert waren. Sie fanden im Blut dieser immunen Hunde ein wechselndes Verhalten des antitryptischen Titers. In einigen Fällen war er erhöht, gelegentlich normal, manchmal auch herabgesetzt. Nach ihrer Ansicht besteht kein Zusammenhang zwischen der antitryptischen Wirkung und den Immunitätserscheinungen. Sie fassen deshalb auch die Trypsinimmunität nicht im Sinne der modernen Immunitätslehre auf, sondern lassen die Frage nach der Natur des Vorganges unentschieden. Sie beziehen die Vergiftung, welche sie bei der experimentellen Pankreasnekrose und bei der Implantation von Pankreas in die Bauchhöhle sehen, nicht auf das Trypsin, sondern auf andere, noch unbekannte Substanzen.

Bauer (12) konnte durch Injektion von Trypsin sowie von Leukozytenferment keine Antitrypsinvermehrung im Serum von Hunden erhalten.

Fischler (13a, b, c) stellte fest, daß Hunde mit Eckscher Fistel schon einer sehr geringen komplizierenden Fettgewebsnekrose erliegen. Als Todesursache fand er regelmäßig eine akute, hochgradige centroacinöse Leberdegeneration. Der Befund erinnerte an den bei akuter gelber Leberatrophie. Wurde bei der Operation das Pankreas sorgfältig geschont, so traten die Lebernekrosen und Degenerationen nicht auf, und die Tiere blieben am Leben. Behandelte er Tiere vor, indem er sie am 6. und 4. Tag vor der Operation mit Trypsin Grübler spritzte, so erhielt er einen Schutz gegen die sonst tötlich wirkende Leber-

nekrose, selbst wenn das Pankreas absichtlich geschädigt war. Immunisierte er die Tiere erst vom Tage der Operation an, so war kein Schutz zu erzielen; der Tod wurde eher beschleunigt. Fischler kommt zu der Ansicht, daß unter normalen physiologischen Verhältnissen der Leber die Funktion der Fermentzerstörung zukommt. Das durch Ecksche Fistel geschädigte Organ versagt in dieser Funktion, wodurch es zu den geschilderten Nekrosen und zum Tode kommt. Durch die Vorbehandlung mit Trypsin Grübler wird also eine Immunität gegen die toxische Wirkung der Pankreasschädigung erzielt.

Joseph und Pringsheim (17) bestätigten in neuester Zeit die Ergebnisse von v. Bergmann und seinen Mitarbeitern. Sie behandelten Hunde mit Trypsin und Pankreassubstanz vor und fanden dann bei Implantation von sterilem Pankreasbrei in die Bauchhöhle einen Schutz. Sie stellten ferner fest, daß die so erzielte Immunität nicht mit dem Serum passiv auf andere Tiere übertragbar ist. Auch sie glauben nicht in dem Trypsin allein die schädigende Ursache erblicken zu müssen.

Aus der Literaturübersicht ergibt sich, daß sich positive und negative Resultate bei dem Versuch, ein immunisatorisches Antitrypsin nachzuweisen, gegenüberstehen. Dabei muß man einen großen Teil dieser Untersuchungen als ungenügend bezeichnen, da es unterlassen wurde, die Steigerung der Hemmungskraft in vitro und die entsprechende Resistenzerhöhung gegenüber dem Trypsin in vivo gleichzeitig festzustellen. Nur wenige Arbeiten können in dieser Hinsicht als vollständig gelten, und gerade diese stimmen in ihren Ergebnissen nicht überein. Achalme findet einen Parallelismus zwischen der Steigerung der Hemmungskraft in vitro und der Resistenz gegen die Vergiftung im Tierversuch, den v. Bergmann und seine Mit-

arbeiter dagegen vermissen. Letztere fanden zwar eine erhöhte Giftresistenz, nicht aber die entsprechende Titersteigerung. Sie meinen deshalb weder von Trypsingiftigkeit noch von Trypsinimmunität sprechen zu dürfen. Sie lassen die Natur des ganzen Prozesses unentschieden.

Für die Nachuntersuchung schien es ratsam, sich an die Versuchsanordnung des Autors zu halten, der anscheinend die besten Resultate gehabt hatte, nämlich an Achalme. Es wurde also zunächst dessen Vorgehen bei der Immunisierung befolgt. Er verwendete Extrakte aus Schweinepankreatin in 5% Lösung, die keimfrei filtriert waren. Um Hautnekrosen zu vermeiden, begann er mit intraperitonealen Injektionen. Zuerst gab er 5 ccm, am nächsten und übernächsten Tag 10 ccm. Vom 4. Tage ab spritzte er subkutan. Er fing dabei mit 2 ccm an und verstärkte die Injektionsdosis jeden zweiten Tag um 2 ccm. Am 12. Tag gab er 10 ccm, d. h. mehr als die doppelte bei dieser Applikationsweise tötliche Dosis, und schloß damit die Behandlung ab. Achalme hebt besonders hervor, daß die Tiere während der Vorbehandlung stark abmagerten und stuporös wurden. Das Pankreatinpräparat, das Achalme gebrauchte, war sicherlich viel schwächer, als das bei meinen Versuchen verwendete Rinderpankreatin. 10 ccm seiner 5% Lösung riefen bei unvorbehandelten Meerschweinchen intraperitoneal einverleibt nur vorübergehend Stupor und Bauchdeckenspannung hervor, während das von mir verwendete Präparat schon bei etwa halb so großer Dosierung tötlich wirkte. Es mußten also viel geringere Mengen gegeben werden. Die Art der Immunisierung nach Achalme habe ich in einer Anzahl von Fällen durchgeführt. Doch schien es nicht genügend, sich mit einer einfachen Nachprüfung zufrieden zu geben, da der immunisatorische Effekt bei diesen Untersuchungen sehr

gering blieb. Die Immunisierung wurde deshalb auf vier Wochen ausgedehnt. Bei einem Teil der Experimente wurde die intraperitoneale Applikationsweise beibehalten, weil man hierbei größere Mengen verwenden kann. Bei subkutaner Injektion bekamen die Tiere häufig Nekrosen. Alle Modifikationen des Vorgehens änderten an den Resultaten nichts.

Aber noch nach einer anderen Richtung wurden die Untersuchungen ausgedehnt und zwar kam hier ein Gesichtspunkt in Betracht, der durch frühere Untersuchungen von Kirchheim (16c) gegeben war. Dieser hatte festgestellt, daß eine einmalige Injektion von Pankreatin nach 3—4 Tagen einen Schutz verleiht, der sich allerdings maximal nur auf die etwa doppelt letale Dosis erstreckt. Zugleich konnte er zeigen, daß Vorbehandlung mit Wittepepton gegenüber der Pankreatinvergiftung einen ganz gleichartigen Schutz gewährt. Umgekehrt konnte er durch Pankreatinvorbehandlung gegen Wittepepton schützen. Auch er konnte also eine Resistenz durch Pankreatinvorbehandlung erzielen, war aber schon damals geneigt, die vermeintliche Trypsinimmunität im Sinne einer unspezifischen Resistenzerhöhung aufzufassen, wie sie die sogenannte Peptonimmunität darstellt. Deshalb waren in zweiter Linie die Untersuchungen darauf auszudehnen, ob etwa die Analogie, die zwischen Wittepepton- und Pankreatinwirkung bezüglich der Resistenzsteigerung besteht, auch für die Erhöhung des antitryptischen Serumtiters gilt.

Sehr wichtig für quantitative Fermentbestimmungen ist natürlich eine exakte Methodik. Gewöhnlich wird der Reihenversuch nach Groß-Fuld angewendet, der aber, wie früher schon Kirchheim (16b) betonte, an Genauigkeit manches zu wünschen übrig läßt. Dagegen erwies sich eine neuerdings von Kämmerer (15) angegebene Me-

thode, die auf einer Modifikation des Vollhardschen Verfahrens der Trypsinbestimmung beruht, als recht exakt. Das Prinzip ist folgendes: Caseïn wird in salzsaurer Lösung durch Natriumsulfat vollständig ausgefällt. Es geht dabei eine der Caseïnmenge proportionale Quantität Salzsäure in die Fällung über, wodurch eine Abnahme der Acidität der Lösung bedingt wird. Man kann die Größe der stattgehabten Verdauung in einem Caseïnverdauungsgemisch nun dadurch feststellen, daß man nach Ausfällung des Caseïns die Acidität vor und nach der Digestion austitriert. Sie muß natürlich im Verlauf der Verdauung zunehmen, da das koagulable Caseïn abnimmt. Man gewinnt durch die Differenz der Aciditäten also den Verdauungswert. Setzt man nun zu dem Verdauungsgemisch Serum hinzu, welches die Fermentwirkung verlangsamt, so muß wieder eine Änderung der Acidität eintreten, insofern jetzt weniger Caseïn verdaut wird. Die Differenz zwischen den Verdauungswerten mit und ohne Serumzusatz liefert den Hemmungswert des Serums.

Die 5 % Caseïnlösung, welche zu den Versuchen benutzt wurde, wurde, wie Kämmerer es angibt, nach der Vollhard'schen Vorschrift in folgender Weise hergestellt: 100 g Caseïn nach Hammarsten wurden mit etwa 1000 ccm destilliertem Wasser aufgeschwemmt, dann 80 ccm Normalnatronlauge zugefügt und mit aqua dest. auf 2000 ccm aufgefüllt. Durch rasches Erhitzen auf 90° wurde die Lösung sterilisiert, mit Toluol durchgeschüttelt und unter einer Toluolschicht aufbewahrt. Um auch kleine Fehlerquellen zu vermeiden, wurde für eine ganze Versuchsserie immer dieselbe Caseïnlösung verwendet, sie wurde zu diesem Zweck vorher in genügender Menge hergestellt. Als Trypsinlösung dienten 1 %, nach der Vorschrift von Marcus (10) hergestellte Standardlösungen von Rinder-,

Schweine- und Pferdepankreatin in aqua dest. und Glyzerin zu gleichen Teilen. In den ersten Tagen bilden sich hierin leicht flockige Niederschläge, die abfiltriert werden. Die fermentative Wirksamkeit bleibt für Wochen und Monate konstant, es brauchte also nicht, wie Kämmerer es vorschlägt, gegen ein Standardserum ausgewertet zu werden. Zu den Versuchen wurden die Trypsinlösungen mit Ringerscher Flüssigkeit im Verhältnis 1:10 verdünnt. Das genuine Serum wurde in 3 % Verdünnung angewendet; als Zusatz diente auch hier Ringerlösung. Die Einzelheiten eines Versuches möge folgende Tabelle zeigen.

Tabelle 1:

Kölbchen Nr.	1	2	3	4	5	6
Pankreatin (Rind) 1 ‰	5 ccm	5 ccm	5 ccm	5 ccm	5 ccm	5 ccm
Aqua dest.	20 ccm	20 ccm	20 ccm	20 ccm	20 ccm	20 ccm
Kaseïn	20 ccm	20 ccm	20 ccm	20 ccm	20 ccm	20 ccm
Ringerlösung . . .	3 ccm	3 ccm	3 ccm	—	—	—
Serum 3 % . . .	—	—	—	3 ccm	3 ccm	3 ccm
1/10 ccm n/20 NaOH vor der Verdauung	26			25		
1/10 ccm n/20 NaOH nach der 2 stdl. Verdauung im Wasserbad bei 38° .		88	89		57	59
		88,5			58	
Verdauungswert . .	62,5			33		
Hemmungswert . .	29,5					

Jeder Versuch setzte sich aus 6 Einzelversuchen zusammen, von denen, wie die Tabelle lehrt, drei zur Bestimmung der verdauenden Kraft des Trypsins dienten, drei zur Feststellung, wieviel von dieser Kraft durch das Serum gehemmt wurde. Es lassen sich natürlich beliebig viele weitere Serumversuche der Reihe anschließen. Die Kölbchen wurden in der Weise beschickt, daß die Trypsinlösung erst unmittelbar vor der Verarbeitung zugefügt wurde. Die Kölbchen 1 und 4 wurden zur Feststellung der anfangs im Versuch vorhandenen Caseïnmenge sofort ausgefällt, die übrigen Kölbchen, von denen Nr. 2 und 3 sowie Nr. 5 und 6 sich kontrollieren, nach einer zweistündigen Verdauungszeit im Wasserbad von 38°. Die Kölbchen 1 und 4 kontrollieren sich gegenseitig, die geringe Serummenge gibt keine Differenz der Acidität. Zur Ausfällung wurden 20 ccm konzentrierte Natriumsulfatlösung und darauf 10 ccm n/5 Salzsäure zugefügt. Alle Mengen wurden genau mit Pipetten abgemessen.

Anfangs erwies es sich schwierig, die Natriumsulfatlösung in der Konzentration, die Kämmerer angibt (200 Na_2SO_4 zu 100 H_2O) herzustellen. Erst als die Lösung dauernd im Brutschrank auf 37° gehalten wurde, gelang es, ein Ausfallen zu vermeiden. Um exakte Werte zu erhalten, stellte es sich als zweckmäßig heraus, die Kölbchen nach Ausfällung des Caseïns noch einige Zeit stehen zu lassen, vor allem aber erst das ganze Verdauungsgemisch zu filtrieren, ehe der Säuregrad des Filtrates bestimmt wurde. Die als Verdauungswerte angegebenen Zahlen entsprechen den $^1/_{10}$ ccm n/20 NaOH, die verbraucht wurden, um in 20 ccm des Filtrats die HCl zu neutralisieren. Das eigentliche Versuchsergebnis ist also der Hemmungswert des Serums. Deshalb soll er allein in den nachfolgenden Tabellen aufgeführt werden.

Tabelle 2:

Einmalige Injektion von Rinderpankreatin intravenös (i. v.), intraperitoneal (i. p.) und subkutan (subk.). Titersteigerung nach 2—4 Tagen.

Meerschwein Nr.	Gewicht in g	Immunisierung mit Rinderpankreation 10%			Hemmungstiterwerte								
					vor dem Versuch			nach dem Versuch			Titeränderung		
		Injizierte Menge in ccm	Erscheinungen	Zeit	Pankr. Rind	Pankr. Schwein	Pankr. Pferd	Pankr. Rind	Pankr. Schwein	Pankr. Pferd	Pankr. Rind	Pankr. Schwein	Pankr. Pferd
1	515	0,8 i. v.	Kollaps von 38,8° auf 35,1°	4 Tg.	14,5	11	—	20,5	17	—	+ 6	+ 6	—
2	500	0,8 i. v.	Kollaps von 39,8° auf 36,4°	4 Tg.	14,5	8	33,5	35	28	50,5	+ 20,5	+ 20	+ 17
3	565	0,9 i. v.	Kollaps von 39,2° auf 36,7°	4 Tg.	12	—	31	15,5	—	38,5	+ 3,5	—	+ 7,5
4	580	0,9 i. v.	Kollaps von 38,6° auf 34,8°	4 Tg.	10	6	30	18	12	39,5	+ 8	+ 6	+ 9,5
5	575	1,0 i. v.	Kollaps von 38,5° auf 33,2°	4 Tg.	13,5	9,5	32	22	19,5	39,5	+ 9,5	+ 10	+ 7,5
6	475	2,5 i. p.	Kollaps von 39,1° auf 37,3°	4 Tg.	5	6	—	10	10,5	—	+ 5	+ 4,5	—
7	565	2,5 i. p.	Temperatur von 38,6°—39,1°	4 Tg.	7	6,5	—	10	3,5	—	+ 3	— 3	—
8	525	2,5 i. p.	Kollaps von 38,9° auf 36,9°. Nachfieber b. 39,4°	4 Tg.	19	18	35,5	12,5	5,5	32	— 6,5	— 12,5	— 3
9	610	4 subk.	Starke Nekrosenbildung	4 Tg.	14	8,5	34,5	33	25	47,5	+ 14	+ 16,5	+ 13
10	530	1,5 i. v.	Kollaps von 38,8° auf 34,5°	2 Tg.	19,5	14	39	20,5	15,5	46,5	+ 1	+ 1,5	+ 7,5

Zur Ergänzung der Tabellen sei noch kurz folgendes gesagt: Für die Tierversuche wurde eine 10 % Pankreatinlösung in Ringer'scher Flüssigkeit verwendet, die jedesmal frisch hergestellt und keimfrei filtriert wurde. Die Herstellung des Pankreatinpräparates erfolgte nach den Angaben von Kirchheim (16a). Intravenöse Injektionen wurden nach der von Friedberger (14) für Anaphylaxieversuche gebrauchten Technik vorgenommen.

Aus den Tabellen geht hervor, daß der Gesichtspunkt, von dem aus die Untersuchungen unternommen wurden, ein richtiger gewesen war. Die sogenannte Trypsinimmunität ist nichts weiter, als eine unspezifische Resistenzsteigerung, wie sie auch die bekannte Peptonimmunität darstellt. Die Gründe für diese Auffassung sind folgende: Die Steigerung des Hemmungstiters im Serum ist eine unspezifische, im allgemeinen tritt sie gegen verschiedene Trypsine in gleicher Weise auf, nicht selten steigt sogar die Hemmungskraft gegenüber dem zur Vorbehandlung verwendeten Rindertrypsin geringer an, wie gegen die übrigen, vergleichsweise untersuchten Pankreatine.

Die Titersteigerung ist eine relativ geringe, sie beläuft sich nur in einer Minderzahl der Fälle auf etwas mehr als das Doppelte der Norm. Es bedarf wohl keiner längeren Erörterung, daß hierin ein wesentlicher Unterschied zu der quantitativ sehr erheblichen spezifischen Antikörperbildung gegeben ist. In einer Zahl von Fällen blieb die Steigerung der Hemmungskraft sogar aus, oder an ihrer Stelle trat ein Absinken des Titers ein. Einen sehr wesentlichen Unterschied zu der sonstigen Immunkörperbildung bedeutet es ferner, daß die Produktion des Antiferments bereits nach einer Injektion und nach Ablauf von vier Tagen scheinbar ihren maximalen Stand erreicht hat. Sie läßt sich durch eine wochenlang fortgesetzte Immunisierung nicht mehr in die Höhe treiben.

Tabelle 3:

Immunisierung mit Rinderpankreatin 6—16 Tage.

i. p. = intraperitoneal; subk. = subkutan.

Meerschwein Nr.	Gewicht vor der Behandlung	Gewicht nach der Behandlung	Immunisierung mit Pankreatin (Rind) 10 % Anfangsdosis	Maximale Dosis	Zeit	Zeitraum zwisch. letzter Injektion u. 2. Blutentnahme	Hemmungstiterwerte vor der Behandlung Pankr. Rind	Pankr. Schwein	Pankr. Pferd	nach d. Behandlung Pankr. Rind	Pankr. Schwein	Pankr. Pferd	Titeränderung Pankr. Rind	Pankr. Schwein	Pankr. Pferd
1	355 g	335 g	1,5 ccm i. p.	3,0 ccm i. p.	6 Tg.	0	24,5	11	—	31,5	24,5	—	+ 7	+ 13,5	—
2	355 g	275 g	1,5 ccm i. p.	3,0 ccm i. p.	9 Tg.	3 Tg.	12	14	20,5	28,5	25,5	50	+ 16,5	+ 11,5	+ 29,5
3	350 g	340 g	1,5 ccm i. p.	3,0 ccm i. p.	11 Tg.	2 Tg.	13,5	9,5	18	29,5	22,5	44	+ 16	+ 13,5	+ 26
4	395 g	315 g	1,5 ccm i. p.	3,0 ccm i. p.	11 Tg.	2 Tg.	27	20,5	28	31,5	23	48,5	+ 4,5	+ 3,5	+ 20,5
5	385 g	475 g	1,5 ccm i. p.	3,0 ccm i. p.	12 Tg.	3 Tg.	34	14	41,5	23,5	16	37,5	— 10,5	+ 2	— 4
6	400 g	355 g	1,5 ccm i. p.	3,0 ccm i. p.	12 Tg.	3 Tg.	34	15	43,5	34,5	26,5	50	+ 0,5	+ 11,5	+ 6,5

7	385 g	310 g	1,5 ccm i. p.	3,0 ccm i. p.	13 Tg.	4 Tg.	18	6,5	15	23	17	40,5	+ 5	+ 11,5	+ 25,5
8	370 g	370 g	1,5 ccm i. p.	3,0 ccm i. p.	13 Tg.	4 Tg.	12	10	17,5	29,5	24	49	+ 17,5	+ 14	+ 31,5
9	610 g	605 g	1 ccm i. p.	1,5 ccm subk.	16 Tg.	2 Tg.	13,5	8	19,5	26,5	16	40	+ 13	+ 8	+ 20,5
10	630 g	675 g	1 ccm i. p.	1,5 ccm subk.	16 Tg.	2 Tg.	17	10,5	23	18	8,5	25	+ 1	— 2	+ 2
11	635 g	625 g	1 ccm i. p.	2,0 ccm subk.	16 Tg.	2 Tg.	18,5	11	—	24,5	15	—	+ 6	+ 4	—
12	615 g	675 g	1 ccm i. p.	2,0 ccm subk.	16 Tg.	2 Tg.	16,5	—	22,5	19,5	—	32	+ 3	—	+ 19,5
13	610 g	595 g	1 ccm i. p.	2,0 ccm subk.	16 Tg.	2 Tg.	13,5	6	—	22,5	13,5	—	+ 9	+ 7,5	—
14	615 g	650 g	1 ccm i. p.	2,0 ccm subk.	16 Tg.	2 Tg.	16,5	—	24	25	—	37,5	+ 8,5	—	+ 13,5
15	530 g	580 g	1 ccm i. p.	1,5 ccm subk.	16 Tg.	2 Tg.	12,5	5,5	—	19	7,5	—	+ 6,5	+ 2	—
16	615 g	605 g	1 ccm i. p.	1,5 ccm subk.	16 Tg.	2 Tg.	13	—	22,5	20,5	—	31,5	+ 7,5	—	+ 9

Tabelle 4:

Immunisierung mit Rinderpankreatin 21—31 Tage.

i. p. = intraperitoneal; subk. = subkutan.

Meerschwein Nr.	Gewicht vor der Behandlung	Gewicht nach der Behandlung	Immunisierung mit Pankreatin (Rind) 10 % Anfangs-Dosis	Maximale Dosis	Zeit	Zeitraum zwisch. letzter Injektion u. 2. Blutentnahme	Hemmungstiterwerte vor der Behandlung Pankr. Rind	Pankr. Schwein	Pankr. Pferd	nach d. Behandlung Pankr. Rind	Pankr. Schwein	Pankr. Pferd	Titeränderung Pankr. Rind	Pankr. Schwein	Pankr. Pferd
1	325 g	250 g	0,8 ccm i. p.	2 ccm i. p.	21 Tg.	1 Tg.	19,8	21,5	—	22,5	25,5	—	+2,7	+4,0	—
2	350 g	300 g	1,5 ccm i. p.	2,5 ccm i. p.	24 Tg.	5 Tg.	18,0	20,5	—	35,5	37	—	+17,5	+16,5	—
3	610 g	470 g	1 ccm i. p.	3,0 ccm subk.	24 Tg.	2 Tg.	13,5	6	—	30	16,5	—	+16,5	+10,5	—
4	630 g	585 g	1 ccm i. p.	3,5 ccm subk.	25 Tg.	1 Tg.	17	10,5	23	22	13	38	+5	+3,5	+15
5	615 g	565 g	1 ccm i. p.	4,0 ccm subk.	28 Tg.	2 Tg.	16,5	8,5	—	28	17,5	—	+12,5	+9	—

6	370 g	375 g	0,8 ccm i. p.	3,0 ccm i. p.	28 Tg.	4 Tg.	18	20	—	25	25,5	—	+7	+5,5	—
7	395 g	395 g	0,8 ccm i. p.	3,0 ccm i. p.	28 Tg.	2 Tg.	—	21	29,5	—	27,5	41,5	—	+6,5	+12
8	300 g	305 g	0,8 ccm i. p.	3,0 ccm i. p.	28 Tg.	3 Tg.	19,4	28	—	21	24	—	+1,6	—4	—
9	320 g	350 g	1,5 ccm i. p.	4,5 ccm i. p.	28 Tg.	1 Tg.	—	17	32,5	—	28	44	—	+11	+11,5
10	280 g	360 g	1,5 ccm i. p.	4,0 ccm i. p.	28 Tg.	1 Tg.	—	19,5	34,5	—	34	51	—	+14,5	+16,5
11	445 g	515 g	1,5 ccm i. p.	1,0 ccm subk.	28 Tg.	1 Tg.	34	14	41,5	20	17,5	35,5	—14	+3,5	—6
12	635 g	550 g	1,0 ccm i. p.	4,0 ccm subk.	29 Tg.	3 Tg.	18,5	11	—	25,5	19,5	—	+7	+8,5	—
13	600 g	575 g	1,0 ccm i. p.	4,0 ccm subk.	31 Tg.	5 Tg.	13,5	8	19,5	19	8	30,5	+5,5	0	+11
14	605 g	540 g	1,0 ccm i. p.	4,0 ccm subk.	31 Tg.	5 Tg.	12,5	5,5	23	15	0,5	24,5	+2,5	—5	+1,5

Tabelle 5:

Einmalige Injektion von Wittepepton intraperitoneal (i. p.).

Titersteigerung nach 4 Tagen.

Meerschwein Nr.	Gewicht in g	Immunisierung mit Wittepepton 10 %			Hemmungstiterwerte					
					vor dem Versuch		nach dem Versuch		Titeränderung	
		Injizierte Menge in ccm	Erscheinungen	Zeit	Pankr. Rind	Pankr. Schwein	Pankr. Rind	Pankr. Schwein	Pankr. Rind	Pankr. Schwein
1	510	5 i. p.	Temp. von 37,2°—38,5°	4 Tg.	10	—	20	—	+ 10	—
2	510	5 i. p.	Kollaps von 38,0° auf 34,6°	4 Tg.	9,5	—	15	—	+ 5,5	—
3	550	5 i. p.	Temp. von 37,7°—38,4°	4 Tg.	—	15	—	20,5	—	+ 5,5
4	530	7 i. p.	Temp. von 38,7°—40,2°	4 Tg.	—	15,5	—	21	—	+ 5,5
5	565	7 i. p.	Kollaps: 38,4° auf 35,4°	4 Tg.	—	14	—	21	—	+ 7

Endlich gelingt es auch, durch eine einmalige Einspritzung von Wittepepton eine Antitrypsinbildung in derselben Zeit und demselben Ausmaß hervorzurufen, wie sie mit Pankreatinvorbehandlung erzielt wird. Hier hängt also die Antifermentbildung nicht einmal von der Einführung einer fermentativ wirkenden Substanz als Antigen ab.

Auch der Schutz im Tierkörper selber läßt sich durch wiederholte Injektion von Pankreatin nicht höher steigern, im Gegenteil entwickelt sich, deutlich etwa vom 10.—12. Tage ab, eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber dem injizierten Pankreatin. Sie ist wohl als eine echt anaphylaktische aufzufassen, wobei man als Anaphylaktogen das Eiweiß des Pankreatins aufzufassen hat.

Zusammenfassend kann man also sagen, daß die vermeintlichen Immunitätserscheinungen, welche man beim Meerschweinchen durch Trypsinvorbehandlung erzielen kann, und die sich auf eine Steigerung der antitryptischen Kraft im Reagensglasversuch und der Giftresistenz im Tierexperiment erstrecken, in qualitativer wie quantitativer Hinsicht vollständige Übereinstimmung mit der sogenannten Wittepeptonimmunität zeigen. Es handelt sich also um einen Sonderfall eines auch sonst wohlbekannten biologischen Geschehens, um eine unspezifische Resistenzsteigerung, wie man sie auch nach Ablauf eines anaphylaktischen Shocks, nach Vergiftung mit Rinderserum, mit Antiserum, mit Methylguanidin, Ergamin, Bakterienproteinen und anderen Körpern mehr festgestellt hat.

Es bedarf wohl keiner ausführlichen Auseinandersetzung, daß im wesentlichen die Resultate dieser Arbeit trotz der gegenteiligen Auslegung eine Bestätigung und Ergänzung der positiven Ergebnisse früherer Untersucher bedeuten. Umgekehrt können diese Ergebnisse zur Stütze der vorgetragenen Ansicht wohl herangezogen werden.

Zum Schluß ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Geh. Rat Matthes für die Überweisung des Themas und Überlassung des Materials zu danken. Zu ganz besonderem Dank bin ich Herrn Prof. Kirchheim verpflichtet, der mir jederzeit mit regem Interesse und mit Rat zur Seite stand.

Literatur

1. Claude Bernard, Leçons de physiologie éxperimentale, Paris, 1856.
2. v. Dungern, Münch. Med. Wochensch., No. 32, 1898.
3. Achalme, P., Annal. de l'Institut Pasteur, Tome 15, 1901.
4. Hahn, M., Münch. Med. Wochensch. Nr. 50, 1903.
5. Landsteiner, Zentralblatt f. Hygiene, Bd. 38, 1905.
6. v. Eisler, M., Sitzungsb. d. Wiener Akademie, Bd. 114, 1905.
7. Bergell u. Schütz, Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 50, 1905.
8. a) Jochmann u. Kantorowicz, Münch. Med. Wochenschr., Nr. 14, 1908.
   b) „ „ „ Zeitschr. f. Klin. Med. Bd. 66, 1908.
9. v. Bergmann u. Bamberg, Berl. klin. Wochenschr., Bd. 30, 1908.
10. Marcus, Berl. klin. Wochenschr. Nr. 4, 1909.
11. v. Bergmann u. Guleke, Münch. med. Wochenschr. Nr. 32, 1910.
12. Bauer, J., Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 5, 1910.
13. a) Fischler, F., Deutsch. Archiv. f. klin. Med., Bd. 100, 1910.
    b) „ „ Ebenda Bd. 103, 1911.
    c) „ „ Verhandl. d. Deutsch. Kongr. f. inn. Med. 29. Kongr. 1912.
14. Friedberger u. Hartoch, Fortschritte d. Deutsch. Klinik, Bd. 2, 1911.
15. Kämmerer, H., Deutsch. Archiv f. klin. Med., Bd. 103, 1911.
16. a) Kirchheim, L., Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1911.
    b) „ „ Ebenda, Bd. 73, 1913.
    c) „ „ Ebenda, Bd. 74, 1913.
17. Joseph u. Pringsheim, Grenzgeb. d. Med. u. Chir., Bd. 26, 1913.

Lebenslauf

Geboren bin ich Heinrich Johannes Reinicke, evangelischer Konfession, als sächsischer Untertan, am 8. Oktober 1884 zu Leipzig als Sohn des Verlagsbuchhändlers Dr. jur. h. c. Emanuel Reinicke und seiner Ehefrau Auguste geb. Baedeker.

Ostern 1907 verließ ich das städtische Realgymnasium zu Borna b. Leipzig mit dem Zeugnis der Reife. S.—S. 1907 studierte ich zunächst in Freiburg i. Br. und die weiteren 4 Semester in Jena, wo ich im Juli 1909 die ärztliche Vorprüfung bestand. Die 2 weiteren Semester verbrachte ich in Leipzig, wo ich mich aber wegen Krankheit für das S.—S. 1910 beurlauben lassen mußte. Nach Besuch der Universität zu Würzburg während 2 Semester, ging ich nach Marburg und bestand hier am 20. Juni 1913 das ärztliche Staatsexamen. Seitdem bin ich an der medizinischen Universitätsklinik als Medizinalpraktikant tätig gewesen. Vom 1. Juli 1914 bekleide ich die Stelle eines Volontärassistenten an derselben Klinik. Das Colloquium bestand ich am 8. Juli 1914.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Privatdozenten:

in Freiburg: Himstedt, Keibel, Kiliani, Schleip, Weißmann;

in Jena: Anton, Baedeker, Biedermann, Binswanger, Capeller, Euken, v. Eggeling, Haeckel, Knorr, Liebmann, Link, Lubosch, Marx, Maurer, Michels, Plate, Schulz, Stahl, Stoy, Weber, Weinel, Winkelmann, Ziegler;

in Leipzig: Hoffmann, Kölliker, Steinert;

in Würzburg: Enderlen, Faust, Helfreich, Hofmeier, Hotz, Kretz, Lehmann, Lüdke, Polano, Reichardt, Riedinger, Seifert, Wessely;

in Marburg: Bach, v. Behring, Berblinger, Bielschowsky, Bonhoff, Bruns, Fischer, Gasser, Gürber, Heyde, Hildebrand, Hohmeier, Hübner, Jahrmärker, Kirchheim, König, Krauß, Matthes, Müller, Ostmann, Rieländer, Römer, Schmidt, Tuczek, Zangemeister.